

本文引用: 常思雨, 辜博, 张晓东. HIF-1 α 调控动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(12): 1092-1097. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.12.012.

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2025)33-12-1092-06

HIF-1 α 调控动脉粥样硬化的研究进展

常思雨^{1,2,3,4}, 辜博⁵, 张晓东⁴

1. 南华大学心血管疾病研究所, 2. 动脉硬化化学湖南省重点实验室, 3. 湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地, 4. 南华大学衡阳医学院, 湖南省衡阳市 421001; 5. 武汉大学生命科学院, 湖北省武汉市 430072

[摘要] 动脉粥样硬化提供了局部缺氧微环境, 缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 被激活, 一方面通过诱导血管内皮生长因子 (VEGF) 促进病理性血管新生, 增加斑块脆弱性; 另一方面通过调控巨噬细胞代谢重编程, 增强 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体活性 [促进白细胞介素 1 β (IL-1 β) 成熟] 及 M1 型极化, 加剧炎症反应。在血管平滑肌细胞中, HIF-1 α 通过 VEGF 自分泌、巨噬细胞迁移抑制因子 (MIF) 和溶质载体家族 3 成员 2 (SLC3A2) 等途径促进增殖和迁移, 同时诱导成骨分化加速血管钙化。在血管内皮细胞中, HIF-1 α 通过增强单核细胞黏附, 并与核因子 κ B (NF- κ B) 形成正反馈环路放大氧化应激, 进一步破坏内皮稳态。本文总结了 HIF-1 α 通过协调血管生成、炎症放大及细胞表型转化, 促进斑块不稳定和血栓风险, 为靶向干预提供了分子理论基础。

[关键词] 动脉粥样硬化; 缺氧诱导因子 1 α ; 巨噬细胞; 血管内皮细胞; 血管平滑肌细胞; 血管生成

[中图分类号] R5; R363

[文献标识码] A

Advances in hypoxia inducible factor-1 α regulating atherosclerosis

CHANG Siyu^{1,2,3,4}, GU Bo⁵, ZHANG Xiaodong⁴

1. Institute of Cardiovascular Disease, University of South China, 2. Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, 3. Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic diseases, 4. Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China; 5. College of Life Sciences, Wuhan University, Wuhan, Hubei 430072, China

[ABSTRACT] Atherosclerosis creates a hypoxic microenvironment that activates hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α). This factor promotes pathological angiogenesis via vascular endothelial growth factor (VEGF) induction, increasing plaque vulnerability, while simultaneously exacerbating inflammation through metabolic reprogramming of macrophages, enhanced NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome activity (driving interleukin-1 β (IL-1 β) maturation), and M1 polarization. In vascular smooth muscle cells, HIF-1 α stimulates proliferation, migration, and osteogenic differentiation via VEGF autocrine signaling, macrophage migration inhibitory factor (MIF), and solute carrier family 3 member 2 (SLC3A2) pathways, accelerating vascular calcification. In vascular endothelial cell, HIF-1 α amplifies oxidative stress by enhancing monocyte adhesion and forming a feedback loop with nuclear factor- κ B (NF- κ B), further disrupting endothelial homeostasis. This paper summarizes that HIF-1 α promotes plaque instability and thrombotic risk by coordinating angiogenesis, inflammatory amplification and cellular phenotype transformation, which provides a molecular theoretical basis for targeted intervention.

[KEY WORDS] atherosclerosis; hypoxia inducible factor-1 α ; macrophage; vascular endothelial cell; vascular smooth muscle cell; angiogenesis

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是动脉壁纤维脂肪性病变, 是一种由脂质驱动的多灶性、慢性

免疫炎症性疾病, 主要累及大中型动脉; 巨噬细胞、血管内皮细胞 (vascular endothelial cell, VEC)、血管

[收稿日期] 2025-03-13

[修回日期] 2025-04-09

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (32370777)

[作者简介] 常思雨, 硕士研究生, 研究方向为蛋白质翻译后修饰疾病相关性研究, E-mail: 20222013111212@stu.usc.edu.cn。通信作者张晓东, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为蛋白质修饰与疾病相关性研究, E-mail: zhangxd@usc.edu.cn。

平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 和血小板是疾病发展的主要参与者^[1-2]。As 是心肌梗死、缺血性心肌病和脑卒中等心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的主要病因, 严重危害人类生命健康^[3]。

在 As 斑块内, 由于血管内皮功能障碍和炎症微环境导致的局部缺氧, 可激活缺氧诱导因子 1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α) 信号通路。在 As 病理过程中, HIF-1 α 发挥着双重作用^[4-7]。HIF-1 α 一方面通过诱导血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等促血管生成因子表达, 促进斑块内病理性血管形成, 增加斑块脆弱性; 另一方面通过调控巨噬细胞代谢重编程、炎症因子释放以及氧化应激反应, 加剧血管壁炎症反应和促进脂质沉积。这种缺氧驱动分子调控网络与 As 斑块进展及并发症密切相关, 成为当前研究的焦点。

1 动脉粥样硬化的发病机制

在导致 As 的众多因素中, 最重要的两个是血脂异常和炎症^[8]。巨噬细胞是 As 病因中最重要的炎症细胞, 因为它具有摄取和处理脂质的能力, 能导致斑块内炎症。VSMC 向新生内膜增殖和迁移形成纤维帽, 避免斑块的内容物与血液接触引发血栓。VEC 调节脂蛋白颗粒和炎症细胞流入 As 发生的内膜^[9]。氧化应激参与脂质代谢和炎症反应过程中, 对血管壁细胞的各项生理活动产生影响^[10]。

1.1 脂质代谢异常

As 始于低密度脂蛋白 (low density lipoprotein, LDL) 在内膜下的滞留与氧化修饰。氧化型低密度脂蛋白 (oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 通过激活 VEC 细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 表达, 招募单核细胞浸润至内膜并分化为巨噬细胞。这些巨噬细胞通过凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1 (lectin-like oxidized-low density lipoprotein receptor-1, LOX-1) 大量摄取 ox-LDL, 形成泡沫细胞, 构成斑块脂质核心的核心组分^[11]。在此过程中, 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 的基因多态性显著影响疾病进程: ApoE4 通过增加 LDL 滞留促进斑块形成, 而 ApoE2 通过增强三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1) 介导的胆固醇外流发挥保护作用^[12-14]。值得注意的是, 缺氧微环境通过稳定 HIF-1 α , 抑制 ABCA1 表达, 导

致巨噬细胞脂质蓄积增加^[15-16]。

1.2 慢性炎症与免疫激活

As 的慢性炎症源于脂蛋白、免疫细胞与血管细胞的动态互作。当单核细胞在 VEC 表面黏附分子 (ICAM-1 和 VCAM-1) 介导下浸润至内膜后, 分化为巨噬细胞并吞噬 ox-LDL, 形成泡沫细胞, 构成斑块脂质核心^[17-19]。在此过程中, 缺氧微环境通过稳定 HIF-1 α 加剧炎症, 其不仅与核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 协同激活 NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3) 炎症小体以促进白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和 IL-18 的成熟和释放, 还可直接结合 IL-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 等基因启动子增强转录活性, 同时抑制抗炎因子 IL-10 表达, 从而驱动巨噬细胞向促炎 M1 表型转化^[20-21]。

血小板通过其表面受体糖蛋白 Ib- α (glycoprotein Ib- α , GPIb- α) 与 VEC 的 P 选择素 (P-selectin) 及 P 选择素糖蛋白配体 1 (P-selectin glycoprotein ligand-1, PSGL-1) 相互作用, 引发一系列促炎效应。具体而言, 除了释放 P 选择素以促进单核细胞的滚动和黏附外, 血小板还分泌血小板因子 4 (platelet factor 4, PF4), 增强巨噬细胞对 ox-LDL 的摄取能力。同时, 血小板释放血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF), 驱动 VSMC 的增殖和迁移。此外, 血小板与单核细胞形成的复合物通过释放促炎性细胞外囊泡 (extracellular vesicle, EV), 进一步放大斑块炎症反应^[2, 22-23]。

树突状细胞 (dendritic cell, DC) 通过呈递 ox-LDL 抗原激活 T 细胞亚群, 其中 Th1 细胞分泌的干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ) 加剧斑块炎症, 而调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 则通过 IL-10、转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 抑制过度免疫反应^[21]。B 细胞的功能表现出显著的异质性, 其中 B1 细胞通过分泌抗 ox-LDL 抗体发挥保护作用, 而 B2 细胞则促进炎症的进展^[24]。值得注意的是, HIF-1 α 通过募集髓系抑制细胞 (myeloid-derived suppressor cell, MDSC) 和肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAM) 抑制 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤细胞功能, 同时上调免疫检查点蛋白程序性死亡配体 1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) 以介导免疫逃逸。这种免疫抑制微环境还通过分泌趋化因子配体 2 (C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)、CCL5 和 CXC 基序趋化因子配体 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1) 等趋化因子, 有助于免疫抑制细胞的积累, 同时限制肿瘤杀

伤性免疫细胞的浸润^[25-26]。

1.3 氧化应激

氧化应激即活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过量产生, 在内皮功能障碍和 As 发病机制中起着至关重要的作用^[27]。ROS 的大量生成使 LDL 氧化为 ox-LDL 并被巨噬细胞吞噬, 形成泡沫细胞, 构成 As 斑块的核心成分。ROS 可以激活 NF- κ B 等炎症通路, 促进 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子释放, 同时上调 ICAM-1 和 VCAM-1 等黏附分子表达, 促进单核细胞黏附并浸润至血管内膜, 形成慢性炎症微环境^[28]。ROS 还能破坏 VEC 间连接蛋白 (如 VE-cadherin), 增加血管通透性, 促进脂质和炎症细胞浸润至内膜。ROS 驱动 As 进展的另一条重要途径是通过铁依赖性脂质过氧化驱动铁死亡进一步加剧内皮损伤、炎症反应和斑块不稳定^[29-30]。

2 HIF-1 α 在动脉粥样硬化中的作用

细胞外基质与脂质的积聚导致斑块内部缺氧区域的形成, 特别是在富含巨噬细胞的区域尤为显著^[7]。组织免疫实验结果显示, 在 As 斑块内, HIF-1 α 主要分布于活化的巨噬细胞、富含脂质且潜在缺氧的促炎区域, HIF-1 α 的表达与促血管生成因子 VEGF 及促炎因子 IL-1 β 密切相关^[31-33], 并且还参与斑块内出血和斑块内血管生成有关^[34-35]。缺氧诱导的内皮素 1 (endothelin-1, ET-1) 上调与慢性炎症的存在密切相关, 并且存在于斑块演变的极早期阶段, 在晚期 As 病变中, ET-1 的增加有助于细胞生长和血管张力的调节^[36]。此外, 缺氧诱导的血小板激活和聚集以及血小板与内皮的黏附也加剧了炎症和血栓风险^[37-38]。总而言之, HIF-1 α 影响 VEC 的调节通路, 对 VSMC 增殖和巨噬细胞成熟至关重要, 从而调控 As 的起始和发展。

2.1 HIF-1 α 对巨噬细胞的调控

As 斑块内部缺氧条件下, 脂质积累增加。ABCA1 是一种重要的脂质转运蛋白, 有利于胆固醇从巨噬细胞中排出。HIF-1 α 能直接抑制 ABCA1 的表达, 使巨噬细胞外排胆固醇的能力降低^[39]。ApoA1 在胆固醇逆向转运中充当胆固醇受体, 它在巨噬细胞中的表达也受到 HIF-1 α 的抑制^[40]。向 LDL 受体缺失的小鼠移植 HIF-1 α 基因敲除小鼠的骨髓后, 髓系细胞中 HIF-1 α 的缺失导致巨噬细胞向促炎型 M1 型巨噬细胞分化减少, 炎症基因表达降低, 小鼠 As 显著减轻^[16]。

HIF-1 α 与巨噬细胞的炎症反应密切相关。脂

多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 或 IFN- γ 通过激活 HIF-1 α 促使巨噬细胞产生促炎反应, 导致 TNF- α 和 IL-6 等细胞因子以及诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 生成^[41]。巨噬细胞中 HIF-1 α 的缺失会导致细胞向抗炎的 M2 型分化, 促炎细胞因子 (如 IL-6、TNF- α) 的产生显著减少^[42]。

在 As 斑块内, 缺氧环境促进巨噬细胞产生 IL-1 β , 而 IL-1 β 是一种关键的促炎细胞因子, 在 As 的进展中发挥重要作用。在正常氧浓度条件下, 自噬能够降解 IL-1 β 前体 (pro-IL-1 β), 而缺氧导致自噬选择性受损, 使 pro-IL-1 β 无法被有效降解, 进而增加其细胞内含量, 为促炎反应提供更多底物。NLRP3 炎症小体在巨噬细胞中激活 Caspase-1, 从而促进 pro-IL-1 β 裂解成有活性的 IL-1 β 。研究表明, 缺氧环境能够上调 NLRP3 的表达水平, 并显著增强 Caspase-1 的活化过程, 进而有效促进 IL-1 β 的成熟与释放^[43-44]。免疫组织化学研究发现, 人类动脉粥样硬化斑块中的 IL-1 β 主要定位于富含巨噬细胞的区域, 而这些区域同时表达缺氧标志物 (HIF-1 α 和己糖激酶 2) 及活化的 Caspase-1。这表明缺氧环境通过增强炎症小体的活化和 IL-1 β 生成, 加重 As 的病理进程。

2.2 HIF-1 α 对血管平滑肌细胞的调控

在新生内膜中, VSMC 分泌胶原蛋白和其他结构物质, 形成斑块的纤维帽。间歇性缺氧可通过上调上皮调节蛋白和 IL-6 等炎症因子促进 VSMC 增殖^[45-46]。

巨噬细胞移动抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是炎症级联反应的上游因子, 是血管重塑与 As 发生和发展的关键因素^[47]。缺氧条件下 HIF-1 α 诱导 MIF 表达, 这一过程也涉及到 ROS 的产生和细胞外调节蛋白激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 的激活, 共同促进 VSMC 在缺氧条件下的增殖^[48]。

氨基酸转运蛋白 SLC3A2 (CD98 heavy chain, CD98hc) 是 HIF-1 α 的靶基因, 能促进 VSMC 的增殖和迁移, CD98hc 在 VSMC 中的表达有助于形成形态更稳定的斑块, 从而阻碍血栓形成^[49]。

缺氧通过 HIF-1 α 和线粒体来源的 ROS 依赖方式诱导 VSMC 成骨分化, 从而促进血管钙化^[50]。HIF-1 α 促进成骨和成软骨转录因子 Runt 相关转录因子 2 (Runt-related transcription factor 2, RUNX2) 和 Y 染色体性别决定区 (sex-determining region of Y chromosome, SRY)-盒转录因子 9 (SRY-box transcription factor 9, SOX9) 的表达, 进而促进骨钙素 (osteo-

calcin, OCN) 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 的表达, 导致 As 斑块钙化^[51]。

2.3 HIF-1 α 对血管内皮细胞的调控

VEC 通过影响血管张力、炎症细胞的募集、促炎细胞因子的产生、屏障功能的维持和抗血栓功能, 在维持血管稳态中发挥重要作用^[52]。缺氧会打破 VEC 稳态, 导致缺氧相关转录因子的激活, 以及细胞因子和生长因子的释放。

趋化因子介导的单核细胞与功能失调的 VEC 黏附, 导致巨噬细胞在内皮下间隙积累, 进而促进 As 病变形成。在 VEC 中, ox-LDL 导致溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA) 生成, LPA 通过上调 CXCL1 的表达, 增加单核细胞的黏附^[53]。研究表明, 高脂血症通过 ox-LDL 衍生的 LPA 上调 VEC 中 HIF-1 α 的表达, 后者通过触发 miR-19a 介导的 CXCL1 表达, 促进单核细胞黏附, 从而加速 As 的发生^[54]。

VEC 氧化应激微环境诱导 TNF- α 的表达, 进一步促进 VEC 线粒体 ROS 的产生和 iNOS 的表达^[55]。HIF-1 α 与 NF- κ B 形成正反馈环路, 协同上调促炎因子 (如单核细胞趋化蛋白 1、IL-1 β), 加重局部炎症反应。大量研究表明, HIF-1 α 可被自由基, 尤其是 ROS 所诱导。线粒体作为感知氧水平的传感器, 在缺氧环境下会生成更多的 ROS, 进而参与维持 HIF-1 α 的稳定性^[56]。

ROS 还可通过 HIF-1 α 促进炎症细胞因子的表达。单核细胞分化为 M1 型巨噬细胞后会发生代谢转变, 主要依赖糖酵解产生 ATP, 导致葡萄糖摄取增加和线粒体氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS) 减少, 这对于一些促炎因子如 IL-1 β 的表达是必不可少的。线粒体 OXPHOS 的减少导致琥珀酸积累, 后者随后被琥珀酸脱氢酶 (succinate dehydrogenase, SDH) 氧化, 这一过程驱动了 ROS 的大量产生, 进而稳定 HIF-1 α , 促进 IL-1 β 的表达^[57-58]。

在 VEC 内, 由内皮型一氧化氮合酶 (endothelial nitric oxide synthase, eNOS) 催化生成的 NO, 能通过发挥血管舒张、抗血小板聚集、抑制炎症和抗氧化的作用, 维持血管内皮的稳态平衡。在氧化应激条件下, eNOS 发生解偶联, 转而生成超氧化物^[59]。NO 的减少促进 LDL 氧化为 ox-LDL, 被巨噬细胞吞噬后形成泡沫细胞, 驱动 As 斑块形成。NO 不足还会导致血管收缩、血小板激活及炎症因子释放, 加重斑块破裂风险。HIF-1 α 可能通过上调 NADPH 氧化酶 (NADPH oxidases, NOX) 或抑制抗氧化酶 (如超氧化物歧化酶) 加剧 ROS 生成, 进一步诱发

eNOS 解偶联, 减少 NO 并放大氧化损伤。在慢性缺氧条件下, HIF-1 α 与 eNOS 功能失调形成正反馈环路, 加速内皮功能障碍和斑块发展^[60]。

2.4 HIF-1 α 对斑块血管形成的调控

血管生成是 As 的一个重要特征, 尤其是在斑块的深层, 因内膜增厚或钙化导致氧气扩散受限, 或者代谢活跃的炎症细胞的高氧需求导致局部供氧不足。HIF-1 α 通过介导多个基因的表达, 促进斑块内血管生成, 包括 ET-1^[36]、基质金属蛋白酶 (matrix-metalloproteinase, MMP)^[61] 和 VEGF^[62]。HIF-1 α 通过与缺氧响应元件 (hypoxia response element, HRE) 结合直接激活 VEGF 和 VEGFR 的转录, 促进血管新生^[63]。有报道表明 VEGFR-1 的配体胎盘生长因子 (placental growth factor, PLGF) 在 As 中的病理作用: 外膜 PLGF 促进内膜增生和滋养血管增生, 而 PLGF 缺乏能抑制早期 As^[64]。HIF-1 α 还能诱导 E26 转化特异性 1 (E26 transformation specific-1, ETS-1) 的表达, ETS-1 通过促进 VEC 的增殖及向血管生成表型的转化, 诱导血管生成^[65]。VEGF 和 ETS-1 各自还能增强对方的表达, 协同促进血管生成。然而, 这些血管结构尚未成熟且通透性较高, 不仅易发生破裂出血, 还会进一步加剧斑块的不稳定性并增加血栓形成风险。此外, HIF-1 α 可诱导 MMP 降解斑块纤维帽中的胶原成分, 同时在 As 进程中, 缺氧还会导致巨噬细胞、VEC 和 VSMC 凋亡或坏死, 进一步削弱斑块的稳定性^[66-67]。

3 总 结

本文系统总结了缺氧状态及 HIF-1 α 在 As 中的作用机制。缺氧诱导的氧化应激通过诱导 eNOS 解偶联减少 NO 生成, 同时激活 LOX-1 促进巨噬细胞摄取 ox-LDL, 加剧内皮细胞功能障碍和炎症反应。HIF-1 α 在缺氧微环境中显著上调, 通过促进 VEGF 的表达驱动病理性血管新生。HIF-1 α 还通过调控巨噬细胞极化和 MMP 分泌, 加速斑块纤维帽变薄和坏死核心扩大, 最终促进斑块不稳定和破裂。这些发现揭示了 HIF-1 α 作为连接缺氧信号与 As 进展的关键分子节点, 为靶向调控 HIF-1 α 信号通路治疗 As 提供了理论依据。

[参考文献]

- [1] LIBBY P, BURING J E, BADIMON L, et al. Atherosclerosis[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 56.
- [2] BAATEN C C F M J, NAGY M, BERGMEIER W, et al. Platelet

- biology and function: plaque erosion *vs.* rupture[J]. *Eur Heart J*, 2024, 45(1): 18-31.
- [3] LIBBY P. The changing landscape of atherosclerosis[J]. *Nature*, 2021, 592(7855): 524-533.
- [4] YU B, WANG X, SONG Y, et al. The role of hypoxia-inducible factors in cardiovascular diseases[J]. *Pharmacol Ther*, 2022, 238: 108186.
- [5] THOMAS C, LELEU D, MASSON D. Cholesterol and HIF-1 α : dangerous liaisons in atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 868958.
- [6] JAIN T, NIKOLOPOULOU E A, XU Q, et al. Hypoxia inducible factor as a therapeutic target for atherosclerosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 183: 22-33.
- [7] FERNS G A A, HEIKAL L. Hypoxia in atherogenesis[J]. *Angiology*, 2017, 68(6): 472-493.
- [8] TASOULI-DRAKOU V, OGUREK I, SHAIKH T, et al. Atherosclerosis: a comprehensive review of molecular factors and mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 1364.
- [9] KNUTSON A K, WILLIAMS A L, BOISVERT W A, et al. HIF in the heart: development, metabolism, ischemia, and atherosclerosis [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(17): e137557.
- [10] YAN R, ZHANG X, XU W, et al. ROS-induced endothelial dysfunction in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Aging Dis*, 2024, 16(1): 250-268.
- [11] BORÉN J, CHAPMAN M J, KRAUSS R M, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease; pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European atherosclerosis society consensus panel [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(24): 2313-2330.
- [12] NISSILÄ E, HAKALA P, LESKINEN K, et al. Complement factor H and apolipoprotein E participate in regulation of inflammation in THP-1 macrophages[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2701.
- [13] MEHTA A, SHAPIRO M D. Apolipoproteins in vascular biology and atherosclerotic disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(3): 168-179.
- [14] MARAIS A D. Apolipoprotein E and atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2021, 23(7): 34.
- [15] PARATHATH S, MICK S L, FEIG J E, et al. Hypoxia is present in murine atherosclerotic plaques and has multiple adverse effects on macrophage lipid metabolism[J]. *Circ Res*, 2011, 109(10): 1141-1152.
- [16] AARUP A, PEDERSEN T X, JUNKER N, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α expression in macrophages promotes development of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(9): 1782-1790.
- [17] 王敏, 李瑾. 炎性细胞在动脉粥样硬化中作用的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(3): 265-270.
- WANG M, LI J. Progress on the role of inflammatory cells in atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(3): 265-270.
- [18] AJOOLABADY A, PRATICO D, LIN L, et al. Inflammation in atherosclerosis: pathophysiology and mechanisms[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(11): 817.
- [19] GONG S, LI Y, YAN K, et al. The crosstalk between endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages in atherosclerosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(4): 1457.
- [20] CHEN R, ZHANG H, TANG B, et al. Macrophages in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 130.
- [21] ZHANG S, LV K, LIU Z, et al. Fatty acid metabolism of immune cells: a new target of tumour immunotherapy[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 39.
- [22] OGGERO S, DE GAETANO M, MARCONE S, et al. Extracellular vesicles from monocyte/platelet aggregates modulate human atherosclerotic plaque reactivity [J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(6): 12084.
- [23] HUILCAMAN R, VENTURINI W, FUENZALIDA L, et al. Platelets, a key cell in inflammation and atherosclerosis progression [J]. *Cells*, 2022, 11(6): 1014.
- [24] RANSEGNOLA B P, PATTARABANJIRD T, MCNAMARA C A. Tipping the scale: atheroprotective IgM-producing B cells in atherosclerosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2024, 44(9): 1906-1915.
- [25] SEMENZA G L. Targeting intratumoral hypoxia to enhance anti-tumor immunity[J]. *Semin Cancer Biol*, 2023, 96: 5-10.
- [26] SEMENZA G L. Intratumoral hypoxia and mechanisms of immune evasion mediated by hypoxia-inducible factors [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2021, 36(2): 73-83.
- [27] 乔尧宁, 陈虹印, 张 扬. 氧化应激与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 312-321.
- QIAO W N, CHEN H Y, ZHANG Y. Oxidative stress and atherosclerosis[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 312-321.
- [28] ZHANG Y, LI J J, XU R, et al. Nogo-B mediates endothelial oxidative stress and inflammation to promote coronary atherosclerosis in pressure-overloaded mouse hearts [J]. *Redox Biol*, 2023, 68: 102944.
- [29] FANG X, ARDEHALI H, MIN J, et al. The molecular and metabolic landscape of iron and ferroptosis in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2023, 20(1): 7-23.
- [30] FANG F, WANG E, FANG M, et al. Macrophage-based pathogenesis and theranostics of vulnerable plaques [J]. *Theranostics*, 2025, 15(4): 1570-1588.
- [31] VINK A, SCHONEVELD A H, LAMERS D, et al. HIF-1 alpha expression is associated with an atheromatous inflammatory plaque phenotype and upregulated in activated macrophages [J]. *Atherosclerosis*, 2007, 195(2): e69-e75.
- [32] FOLCO E J, SUKHOVA G K, QUILLARD T, et al. Moderate hypoxia potentiates interleukin-1 β production in activated human macrophages [J]. *Circ Res*, 2014, 115(10): 875-883.
- [33] MÉNÉGAUT L, THOMAS C, JALIL A, et al. Interplay between liver X receptor and hypoxia inducible factor 1 α potentiates interleukin-1 β production in human macrophages [J]. *Cell Rep*, 2020, 31(7): 107665.
- [34] YANG Z, HUANG Y, ZHU L, et al. SIRT6 promotes angiogenesis and hemorrhage of carotid plaque via regulating HIF-1 α and reactive oxygen species [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 77.
- [35] APLIN A C, NICOSIA R F. Tissue oxygenation stabilizes neovessels and mitigates hemorrhages in human atherosclerosis-induced angiogenesis [J]. *Angiogenesis*, 2023, 26(1): 63-76.
- [36] IHLING C, SZOMBATHY T, BOHRMANN B, et al. Coexpression of endothelin-converting enzyme-1 and endothelin-1 in different stages of human atherosclerosis [J]. *Circulation*, 2001, 104(8):

- 864-869.
- [37] COLON HIDALGO D, JORDAN M, POSEY J N, et al. Lung EC-SOD overexpression prevents hypoxia-induced platelet activation and lung platelet accumulation[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(8): 975.
- [38] ALBA G A, SAMOKHIN A O, WANG R S, et al. NEDD9 is a novel and modifiable mediator of platelet-endothelial adhesion in the pulmonary circulation[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203(12): 1533-1545.
- [39] UGOCSAI P, HOHENSTATT A, PARAGH G, et al. HIF-1 beta determines ABCA1 expression under hypoxia in human macrophages[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2010, 42(2): 241-252.
- [40] BOGOMOLOVA A M, SHAVVA V S, NIKITIN A A, et al. Hypoxia as a factor involved in the regulation of the apoA-1, ABCA1, and complement C3 gene expression in human macrophages[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2019, 84(5): 529-539.
- [41] MILLS E L, KELLY B, LOGAN A, et al. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages[J]. *Cell*, 2016, 167(2): 457-470.
- [42] WERNO C, MENRAD H, WEIGERT A, et al. Knockout of HIF-1 α in tumor-associated macrophages enhances M2 polarization and attenuates their pro-angiogenic responses [J]. *Carcinogenesis*, 2010, 31(10): 1863-1872.
- [43] ZHONG B, SUN S, TAN K S, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α activates the NLRP3 inflammasome to regulate epithelial differentiation in chronic rhinosinusitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2023, 152(6): 1444-1459.
- [44] WANG X, LIU X, WU W, et al. Hypoxia activates macrophage-NLRP3 inflammasome promoting atherosclerosis via PFKFB3-driven glycolysis[J]. *FASEB J*, 2024, 38(15): e23854.
- [45] KYOTANI Y, OTA H, ITAYA-HIRONAKA A, et al. Intermittent hypoxia induces the proliferation of rat vascular smooth muscle cell with the increases in epidermal growth factor family and erbB2 receptor[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(19): 3042-3050.
- [46] KYOTANI Y, ITAYA-HIRONAKA A, YAMAUCHI A, et al. Intermittent hypoxia-induced epiregulin expression by IL-6 production in human coronary artery smooth muscle cells[J]. *FEBS Open Bio*, 2018, 8(5): 868-876.
- [47] EL BOUNKARI O, ZAN C, YANG B, et al. An atypical atherogenic chemokine that promotes advanced atherosclerosis and hepatic lipogenesis[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 2297.
- [48] FU H, LUO F, YANG L, et al. Hypoxia stimulates the expression of macrophage migration inhibitory factor in human vascular smooth muscle cells via HIF-1 α dependent pathway[J]. *BMC Cell Biol*, 2010, 11: 66.
- [49] BAUMER Y, MCCURDY S, ALCALA M, et al. CD98 regulates vascular smooth muscle cell proliferation in atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2017, 256: 105-114.
- [50] BALOGH E, TÓTH A, MÉHES G, et al. Hypoxia triggers osteochondrogenic differentiation of vascular smooth muscle cells in an HIF-1 (hypoxia-inducible factor 1)-dependent and reactive oxygen species-dependent manner [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(6): 1088-1099.
- [51] TYSON K L, REYNOLDS J L, MCNAIR R, et al. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(3): 489-494.
- [52] GAO L, CHEN Q, ZHOU X, et al. The role of hypoxia-inducible factor 1 in atherosclerosis [J]. *J Clin Pathol*, 2012, 65(10): 872-876.
- [53] ZHOU Z, SUBRAMANIAN P, SEVILMIS G, et al. Lipoprotein-derived lysophosphatidic acid promotes atherosclerosis by releasing CXCL1 from the endothelium [J]. *Cell Metab*, 2011, 13(5): 592-600.
- [54] AKHTAR S, HARTMANN P, KARSHOVSKA E, et al. Endothelial hypoxia-inducible factor-1 α promotes atherosclerosis and monocyte recruitment by upregulating microRNA-19a [J]. *Hypertension*, 2015, 66(6): 1220-1226.
- [55] CORDA S, LAPLACE C, VICAUT E, et al. Rapid reactive oxygen species production by mitochondria in endothelial cells exposed to tumor necrosis factor-alpha is mediated by ceramide [J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2001, 24(6): 762-768.
- [56] WILLSON J A, ARIENTI S, SADIKU P, et al. Neutrophil HIF-1 α stabilization is augmented by mitochondrial ROS produced via the glycerol 3-phosphate shuttle[J]. *Blood*, 2022, 139(2): 281-286.
- [57] TANNAHILL G M, CURTIS A M, ADAMIK J, et al. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 β through HIF-1 α [J]. *Nature*, 2013, 496(7444): 238-242.
- [58] MILLS E, O'NEILL L A. Succinate: a metabolic signal in inflammation[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(5): 313-320.
- [59] LI H, FÖRSTERMANN U. Uncoupling of endothelial NO synthase in atherosclerosis and vascular disease[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2013, 13(2): 161-167.
- [60] BATTY M, BENNETT M R, YU E. The role of oxidative stress in atherosclerosis[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3843.
- [61] PASTERKAMP G, SCHONEVELD A H, HIJNEN D J, et al. Atherosclerotic arterial remodeling and the localization of macrophages and matrix metalloproteinases 1, 2 and 9 in the human coronary artery[J]. *Atherosclerosis*, 2000, 150(2): 245-253.
- [62] CELLETTI F L, WAUGH J M, AMABILE P G, et al. Vascular endothelial growth factor enhances atherosclerotic plaque progression [J]. *Nat Med*, 2001, 7(4): 425-429.
- [63] TANG N, WANG L, ESKO J, et al. Loss of HIF-1 alpha in endothelial cells disrupts a hypoxia-driven VEGF autocrine loop necessary for tumorigenesis[J]. *Cancer Cell*, 2004, 6(5): 485-495.
- [64] KHURANA R, MOONS L, SHAFI S, et al. Placental growth factor promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation[J]. *Circulation*, 2005, 111(21): 2828-2836.
- [65] ODA N, ABE M, SATO Y. ETS-1 converts endothelial cells to the angiogenic phenotype by inducing the expression of matrix metalloproteinases and integrin beta3 [J]. *J Cell Physiol*, 1999, 178(2): 121-132.
- [66] GENG Y J, LIBBY P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(9): 1370-1380.
- [67] KARSHOVSKA E, WEI Y, SUBRAMANIAN P, et al. HIF-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α) promotes macrophage necroptosis by regulating miR-210 and miR-383 [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(3): 583-596.